

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月16日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659299

研究課題名（和文） PHD2 標的 siRNA とナノテクノロジーの融合による新規血管再生療法の開発

研究課題名（英文） Development of Novel Therapeutic Angiogenesis Method by Combination of Nanotechnology and siRNA Targeting PHD2

研究代表者

西山 伸宏 (NISHIYAMA NOBUHIRO)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10372385

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、虚血性疾患に対する有効な血管新生治療の実現を目指して、siRNA によって PHD2 をノックダウンすることにより HIF-1 α 下流の血管新生因子群を発現させる治療戦略の有効性をマウスの下肢虚血モデルを用いて明らかにした。この目的において、プラスミド DNA および siRNA を in vivo で有効に機能発現させるための高分子ナノキャリアの開発を行った。

研究成果の概要（英文）：To establish the effective strategy for therapeutic angiogenesis of ischemic diseases, in this project, we revealed the efficacy of siRNA-mediated knockdown of PHD2, which lead to enhanced expression of angiogenic factors regulated by HIF-1 α , in a mouse ischemic limb model. For this purpose, we also developed polymeric nanocarriers for in vivo delivery of plasmid DNA and siRNA.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	0	1,200,000
2010年度	1,200,000	0	1,200,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	180,000	3,180,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：ドラッグデリバリー、siRNA、遺伝子治療、虚血性疾患、血管再生

1. 研究開始当初の背景

血管新生を誘導することにより側副血行路の発達を促す血管再生治療は、虚血性疾患（重症虚血肢、虚血性心疾患）に対する新しい治療法として注目されており、血管新生因子発現プラスミドや血管内皮前駆細胞(EPC)の筋肉内注射などのアプローチが報告されているが、臨床的にこれらのプロトコルには適用範囲に制限があり、その有効性も十分とは

言い難いものであった。

一方、近年、siRNA (small interfering RNA: 30塩基以下の二本鎖RNA)は、標的 mRNA を特異的かつ効率的にノックダウンできることから、その医療応用に対する期待が急速に高まっている。しかし、siRNA を疾患治療に応用するためには、キャリアシステムの開発が必要不可欠であると考えられる。しかしながら、in vivo で有効に機能する siRNA キャリ

アは未だ開発されていないのが現状であった。

2. 研究の目的

本研究では、低酸素状態で VEGF や bFGF 等の血管新生因子群の転写因子として機能する HIF-1 α の正常酸素状態でのプロテアソームによる分解を掌っている PHD2 を siRNA 発現プラスミドを用いてノックダウンすることによって、マウスの下肢虚血モデルに対する血管再生治療を行った(図 1)。ここでは、合成高分子を主体とするナノキャリアを経静脈的投与に四肢近位での一時的駆血を併用したハイドロダイナミクス法を応用した手法によって投与し、下肢筋組織に均質かつ高効率に PHD2-siRNA を導入することによって優れた治療効果を実現することを目指して研究を実施した。

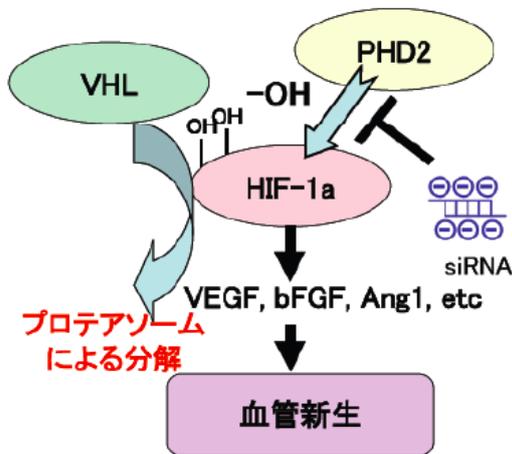


図 1. PHD2 のノックダウンによる血管新生

さらに本研究では、将来的な臨床応用を見据えて、PHD2-siRNA のデリバリーシステムの開発も行った。具体的には、in vivo 環境で安定に siRNA を保持することのできる高分子ナノキャリアを開発し、in vivo における有用性を明らかにすることを目指して研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) マウスの下肢虚血モデルを用いた PHD2-siRNA 発現プラスミドの治療効果の検証

本研究では、マウスの下肢虚血モデルを、マウスの左足の動脈を結紮することによって作成し、PHD2-siRNA 発現プラスミドによる治療効果を検証した。ここで、優れた遺伝子発現効率を示すナノキャリアとして、pDNA/PEG-PAsp(DET)/コンドロイチン硫酸三元系複合体による遺伝子導入を検討した。具体的には、遺伝子導入効率に関してレポーター遺伝子を用いた遺伝子発現効率の検討を行う一方で、PHD2-siRNA 発現プラスミドの導

入による血管再生の効果を所見に基づく運動機能の回復のスコアリング評価、レーザードップラー血流計による血流画像化、血管造影、顕微鏡による組織切片の観察によって評価した。さらに、虚血部位の組織切片の免疫染色を行い、再生された血管の質に関して検証した。これらの検討に加えて、ナノキャリアならびに本遺伝子導入法の安全性に関して、主要臓器の組織切片の観察や生理学的パラメータの変化量の測定を行った。

(2) siRNA ナノキャリアの構築

近年、研究代表者らが開発した側鎖にエチレンジアミン構造を有する低毒性かつ高効率の遺伝子導入を実現するカチオン性高分子 PAsp(DET) [K. Miyata, N. Nishiyama et al. *J. Am. Chem. Soc.* 130 (48) 16287-16294 (2008)] の側鎖に疎水性基を導入した PAsp(DET-stearoyl) を合成し、PAsp(DET-stearoyl) と siRNA を混合することによって、siRNA ナノキャリアを構築した。また、静脈内投与を目的として、生体適合性高分子として知られるポリエチレングリコール(PEG) と上記の PAsp(DET-stearoyl) がジスルフィド(SS)結合で連結された PEG-SS-PAsp(DET-stearoyl) を合成し、表面が PEG で被覆された siRNA ナノキャリアを構築した。本研究では、以上のようにして調製した siRNA ナノキャリアに関して、in vivo における機能評価をモデル実験としてルシフェラーゼ発現がん細胞を移植した担がんマウスを用いて評価した。

さらに、上記とは異なる siRNA 搭載ナノキャリアとして、PEG-ポリアニオンブロック共重合体と siRNA とリン酸カルシウム(CaP) から構築される無機-有機ハイブリッド型ナノ粒子の開発を行った。ナノ粒子のエンドソームから細胞質への脱出を促進させるために、PEG-ポリアニオンのアニオンセグメントとして研究代表者が近年合成した電荷可変型ポリマー PAsp(DET-Aco) [Y. Lee, N. Nishiyama et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* 47 (28) 5163-5166 (2008)] を利用した。

4. 研究成果

(1) マウスの下肢虚血モデルを用いた PHD2-siRNA 発現プラスミドの治療効果の検証

マウスの左足の動脈(femoral artery)を切断することによって下肢虚血モデルを作成し、pDNA/PEG-PAsp(DET)/コンドロイチン硫酸三元系複合体を経静脈的投与に四肢近位での一時的駆血を併用したハイドロダイナミクス法を応用した手法によって骨格筋に投与した。その結果、レーザードップラー血流計による血流画像化によって PHD2-siRNA の発現に基づく下肢における血流の改善が

認められた(図 2,3)。本効果は、ナノキャリア投与群において naked siRNA 投与群よりも有意に高いことが確認された(図 2,3)。また、所見に基づく運動機能の回復のスコアリング評価と血管造影においても血流量の改善に基づく下肢虚血に対する治療効果が確認された。さらに、虚血部位の組織切片の免疫染色を行い、再生された血管の質に関して検証した結果、CD31 陽性の血管内皮細胞が α -SMA 陽性の平滑筋細胞で覆われた成熟した血管が形成されていることが確認された。以上の結果より、本研究の戦略の下肢虚血モデルの治療に対する有効性が明らかになった。

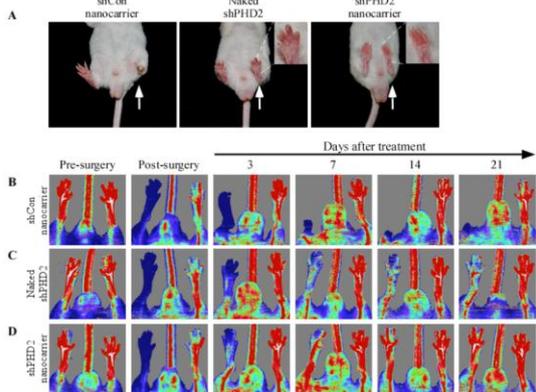


図2. PHD2-siRNA発現プラスミドの投与による治療効果 (A) 所見(左: コントロールベクター、真ん中: naked DNA、ナノキャリア搭載PHD2-siRNA発現プラスミド); (B-D) レーザードップラー血流計による血流量の変化[(B) コントロールベクター、(C) naked DNA、(D) ナノキャリア搭載PHD2-siRNA発現プラスミド]

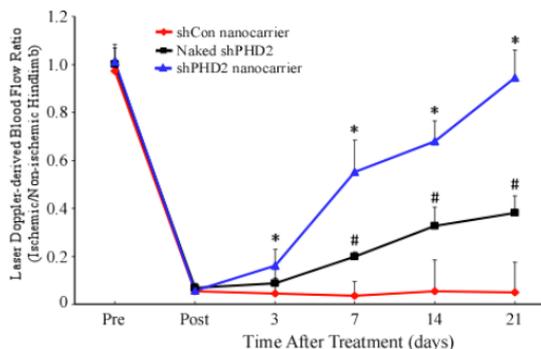


図3. PHD2-siRNA発現プラスミドの投与による治療効果 (レーザードップラー血流計による血流量の変化の定量データ)[赤: コントロールベクター、黒: naked DNA、青: ナノキャリア搭載PHD2-siRNA発現プラスミド]

(2) siRNA ナノキャリアの構築

側鎖に 1,2-diaminoethane 構造を polyaspartamide 誘導体 [PAsp (DET)] の側鎖にステアロイル基を導入した PAsp (DET-stearoyl) を合成し、その siRNA ナノキャリアとしての性能を評価した。その結

果、PAsp (DET-stearoyl) / siRNA 複合体は 10% 血清中で高い安定性を有しており、ヒト膵臓がん Panc-1 細胞に対して毒性を示すことなく、VEGF や Bcl-2 等の内在性遺伝子を効率的にノックダウンできることが明らかになった。また、ポリエチレングリコール (PEG) と上記の PAsp (DET-stearoyl) がジスルフィド (SS) 結合で連結された PEG-SS-PAsp (DET-stearoyl) を合成し、表面が PEG で被覆された siRNA ナノキャリアを構築し、in vitro において効率的な遺伝子ノックダウン効果を示すことを確認した。一方、in vivo 評価に関しては、ヒト膵臓がん BxPC3 皮下移植モデルに対して、VEGF を標的とした siRNA を搭載したナノキャリアを全身投与することによる治療効果を評価したところ、siRNA / PEG-SS-PAsp (DET-stearoyl) 複合体は有意な制がん活性を示すことが明らかになった(図 4)。

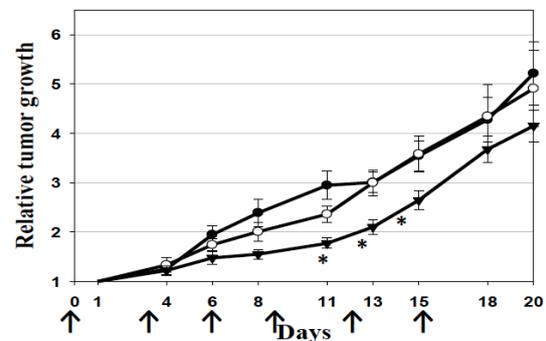


図4. ヒト膵臓がんPdxPC3モデルに対するナノキャリア搭載siRNAの治療効果 (100 μ g siRNA/mouse \times 6回投与) [●: HEPES緩衝液、○: scramble siRNA、▼: VEGFに対するsiRNA]

一方、PEG-ポリアニオンブロック共重合体と siRNA とリン酸カルシウム (CaP) から構築される無機-有機ハイブリッド型ナノ粒子に関しては、PEG-ポリアニオンのアニオンセグメントとして電荷可変型ポリマー PAsp (DET-Aco) を利用することによって、CaP ナノ粒子による遺伝子ノックダウン効率の向上が確認された。また、ヒト膵臓がん BxPC3 皮下移植モデルに対して、VEGF を標的とした siRNA を搭載したナノキャリアを全身投与することによる治療効果を評価したところ、CaP ナノ粒子は有意な制がん活性を示すことが明らかになった。さらに、本システムに関しては、ルシフェラーゼ (Luc) を発現する膵臓がんを自然発生するトランスジェニックマウスに対して CaP ナノ粒子を投与したところ、Luc の効率的なノックダウンが確認された。このように本研究では世界で初めて自然発生がんモデルに対して in vivo で有効性を示す siRNA ナノキャリアの開発に成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 27 件) (すべて査読有り)

- 1) K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Rational design of smart supramolecular assemblies for gene delivery: Chemical challenges in the creation of artificial viruses. *Chem. Soc. Rev.* 41 (7) 2562-2574 (2012)
DOI: 10.1039/C1CS15258K
- 2) T. Suma, K. Miyata, T. Ishii, S. Uchida, H. Uchida, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced stability and gene silencing ability of siRNA-loaded polyion complexes formulated from polyaspartamide derivatives with a repetitive array of amino groups in the side chain. *Biomaterials* 33 (9) 2770-2779 (2012)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.12.022
- 3) A. Iriyama, M. Oba, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Kataoka, Y. Tamaki, Y. Yanagi, Gene transfer using micellar nanovectors inhibits choroidal neovascularization in vivo. *PLoS One* 6(12) e28560 (2011)
DOI:10.1371/journal.pone.0028560
- 4) A. Iriyama, T. Usui, Y. Yanagi, S. Amano, M. Oba, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Gene transfer using micellar nanovectors inhibits corneal neovascularization in vivo. *Cornea* 30 (12) 1423-1427 (2011)
DOI:10.1097/ICO.0b013e318206c893
- 5) H.-J. Kim, M. Oba, F. Pittella, T. Nomoto, H. Cabral, Y. Matsumoto, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, PEG-detachable cationic polyaspartamide derivatives bearing stearyl moieties for systemic siRNA delivery toward subcutaneous BxPC3 pancreatic tumor. *J. Drug Target.* 20 (1) 33-42 (2011)
DOI:10.3109/1061186X.2011.632010
- 6) H. Cabral, Y. Matsumoto, K. Mizuno, Q. Chen, M. Murakami, M. Kimura, Y. Terada, M. R. Kano, K. Miyazono, M. Uesaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nature Nanotech.* 6 (12) 815-823 (2011)
DOI:10.1038/nnano.2011.166
- 7) F. M. Mickler, Y. Vachutinsky, M. Oba, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, C. Brachle, N. Ruthardt, Effect of integrin targeting and PEG shielding on polyplex micelle internalization studied by live-cell imaging. *J. Control. Release* 156 (3) 364-373 (2011)
DOI:10.1016/j.jconrel.2011.08.003
- 8) H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Supramolecular nanodevices: From design validation to theranostic nanomedicine. *Acc. Chem. Res.* 44 (10) 999-1008 (2011)
DOI:10.1021/ar200094a
- 9) H. Uchida, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, T. Suma, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Odd-even effect of repeating aminoethylene units in the side chain of N-substituted polyaspartamides on gene transfection profiles. *J. Am. Chem. Soc.* 133 (39) 15524-15532 (2011)
DOI:10.1021/ja204466y
- 10) R. J. Christie, K. Miyata, Y. Matsumoto, T. Nomoto, D. Menasco, T. -C. Lai, M. Pennisi, K. Osada, S. Fukushima, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Effect of polymer structure on micelles formed between siRNA and cationic block copolymer comprising thiols and amidines. *Biomacromolecules* 12 (9) 3174-3185 (2011)
DOI:10.1021/bm2006714
- 11) F. Pittella, M. Zhang, Y. Lee, H. -J. Kim, T. Tockary, K. Osada, T. Ishii, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced endosomal escape of siRNA-incorporating hybrid nanoparticles from calcium phosphate and PEG-block charge-conversional polymer for efficient gene knockdown with negligible cytotoxicity. *Biomaterials* 32 (11) 3106-3114 (2011)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.12.057
- 12) Y. Vachutinsky, M. Oba, K. Miyata, S. Hiki, M. R. Kano, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Miyazono, K. Kataoka, Antiangiogenic gene therapy of experimental pancreatic tumor by sFlt-1 plasmid DNA carried by RGD-modified crosslinked polyplex micelles. *J. Control. Release* 149 (1) 51-57 (2011)
DOI:10.1016/j.jconrel.2010.02.002
- 13) M. Murakami, H. Cabral, Y. Matsumoto, S. Wu, M. R. Kano, T. Yamori, N. Nishiyama, K. Kataoka, Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Science Transl. Med.* 3 (64) 64ra2 (2011)
DOI:10.1126/scitranslmed.3001385
- 14) M. Oba, K. Miyata, K. Osada, R. J. Christie, M. Sanjoh, W. Li, S. Fukushima, T. Ishii, M. R. Kano, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Kataoka, Polyplex micelles prepared from ω -cholesteryl PEG-polycation block

- copolymers for systemic gene delivery. *Biomaterials* 32 (2) 652-663 (2011)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.09.022
- 15) S. Kaida, H. Cabral, M. Kumagai, A. Kishimura, Y. Terada, M. Sekino, I. Aoki, N. Nishiyama, T. Tani, K. Kataoka, Visible-drug delivery by supra-molecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model. *Cancer Res.* 70 (18) 7031-7041 (2010)
DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0303
- 16) H. Takemoto, A. Ishii, K. Miyata, M. Nakanishi, M. Oba, T. Ishii, Y. Yamasaki, N. Nishiyama, K. Kataoka, siRNA-grafted polymer for polyion complex (PIC)-based siRNA delivery: Enhancement of PIC stability and gene silencing efficiency. *Biomaterials* 31 (31) 8097-8105 (2010)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.07.015
- 17) H. -J. Kim, A. Ishii, K. Miyata, Y. Lee, S. Wu, M. Oba, N. Nishiyama, K. Kataoka, Introduction of stearyl moieties into a biocompatible cationic polyaspartamide derivative, PAsp(DET), with endosomal escaping function for enhanced siRNA-mediated gene knockdown. *J. Control. Release* 145 (2) 141-148 (2010)
DOI:10.1016/j.jconrel.2010.03.019
- 18) K. Miyata, N. Gouda, H. Takemoto, M. Oba, Y. Lee, H. Koyama, Y. Yamasaki, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced transfection with silica-coated polyplexes loading plasmid DNA. *Biomaterials*, 31 (17) 4764-4770 (2010)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.02.033
- 19) M. Oba, Y. Vachutinsky, K. Miyata, M. R. Kano, S. Ikeda, N. Nishiyama, K. Itaka, K. Miyazono, H. Koyama, K. Kataoka, Antiangiogenic gene therapy of solid tumor by systemic injection of polyplex micelles loading plasmid DNA encoding soluble Flt-1. *Mol. Pharm.* 7 (2) 501-509 (2010)
DOI:10.1021/mp9002317
- 20) H. Shimizu, Y. Hori, S. Kaname, K. Yamada, N. Nishiyama, S. Matsumoto, K. Miyata, M. Oba, A. Yamada, K. Kataoka, T. Fujita, siRNA-based therapy ameliorates glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21 (4) 622-633 (2010)
DOI:10.1681/ASN.2009030295
- 21) Y. Lee, T. Ishii, H. -J. Kim, N. Nishiyama, Y. Hayakawa, K. Itaka, K. Kataoka, Efficient delivery of bioactive antibodies into the cytoplasm of living cells by charge-conversional polyion complex micelles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (14) 2552-2555 (2010)
DOI:10.1002/anie.200905264
- 22) K. Miyata, N. Gouda, H. Takemoto, M. Oba, Y. Lee, H. Koyama, Y. Yamasaki, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced transfection with silica-coated polyplexes loading plasmid DNA. *Biomaterials* 31 (17) 4764-4770 (2009)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.02.033
- 23) M. Han, M. Oba, N. Nishiyama, M. R. Kano, S. Kizaka-Kondoh, K. Kataoka, Enhanced percolation and gene expression in tumor hypoxia by PEGylated polyplex micelles. *Mol. Ther.* 17 (8) 1404-1410 (2009)
DOI:10.1038/mt.2009.119
- 24) M. Harada-Shiba, I. Takamisawa, K. Miyata, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Itaka, K. Kangawa, F. Yoshihara, Y. Asada, K. Hatakeyama, N. Nagaya, K. Kataoka, Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol. Ther.* 17 (7) 1180-1186 (2009)
DOI:10.1038/mt.2009.63
- 25) M. Zhang, A. Ishii, N. Nishiyama, S. Matsumoto, T. Ishii, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated calcium phosphate nanocomposites as smart environment-sensitive carriers for siRNA delivery. *Adv. Mater.* 21 (34) 3520-3525 (2009)
DOI:10.1002/adma.200800448
- 26) Y. Lee, T. Ishii, H. Cabral, H. -J. Kim, J. -H. Seo, N. Nishiyama, H. Oshima, K. Osada, K. Kataoka, Charge-conversional polyionic complex micelles-efficient nanocarriers for protein delivery into cytoplasm. *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (29) 5309-5312 (2009)
DOI:10.1002/anie.200900064
- 27) S. Matsumoto, R. J. Christie, N. Nishiyama, K. Miyata, A. Ishii, M. Oba, H. Koyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Environment-responsive block copolymer micelles with a disulfide cross-linked core for enhanced siRNA delivery. *Biomacromolecules* 10 (1) 119-127 (2009)
DOI:10.1021/bm800985e
- [学会発表] (計 10 件)
- 1) N. Nishiyama, "Development of functional polymeric micelles for cancer diagnosis and therapy", The 14th Asian Chemical Congress (14-ACC),

- Bangkok, Thailand, September 5-8, 2011 (Invited Lecture)
- 2) N. Nishiyama, "Development of functional polymeric micelles for cancer diagnosis and therapy", Singapore-Japan "Bioelectronics" Workshop (August 11-12), Keihanna plaza, Kyoto, Japan, August 12, 2011 (Invited Lecture)
 - 3) N. Nishiyama, "Development of photosensitizer drug delivery system for cancer theranostics", 28th International Conference of Photopolymer Science and Technology (June 21-24, 2011), University Convention Hall, Chiba University, Chiba, Japan, June 24, 2011 (Invited Lecture)
 - 4) N. Nishiyama, K. Kataoka, "Design of smart nanocarriers for photosensitizer delivery", 13th World Congress of International Photodynamic Association (IPA) (May 10-14, 2011), Innsbruck, Austria, May 12, 2011 (Invited Lecture)
 - 5) N. Nishiyama, "Development of functional polymeric micelles for cancer diagnosis and therapy", 2011 International Symposium on Intelligent Drug Delivery Systems (April 28-29, 2011), KIST, Seoul, Korea, April 28, 2011 (Invited Lecture)
 - 6) N. Nishiyama, Y. Morimoto, K. Kataoka, "Polymeric micelles for photodynamic diagnosis and therapy", The 15th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Sheraton Hotel, Salt Lake City, Utah, USA, February 13-16, 2011 (Oral)
 - 7) N. Nishiyama, Y. Morimoto, K. Kataoka, "Nanocarrier-mediated photodynamic diagnosis and therapy of malignant tumors", 4th Annual Symposium on Nanobiotechnology (October 5-7, 2010) "New Directions In Nanotheranostics: Imaging, Biosensors, Materials and DNA Technologies", Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany, October 6, 2010 (Invited Lecture)
 - 8) N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, "Development of smart polymeric micelles for innovative cancer therapy", World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Lisbon, Portugal, September 1, 2010 (Invited Lecture)
 - 9) N. Nishiyama, Y. Morimoto, K. Miyazaki, K. Urano, S. Horie, M. Kumagai, S. Fukushima, W.-D. Jang, K. Kataoka, "Development of dendrimer phthalocyanine-loaded polymeric

micelles for diagnosis and treatment of microcarcinoma", The 36th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Bella Center, Copenhagen Denmark, July 22, 2009 (Oral)

- 10) N. Nishiyama, "Block copolymer micelles as smart supramolecular nanodevices for tumor targeting", The 36th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Bella Center, Copenhagen Denmark, July 19, 2009 (Invited Lecture)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：核酸送達用組成物及び担体組成物、それを用いた医薬組成物、並びに核酸送達方法
 発明者：片岡一則，フレデリコ ピテラ シルバ，ミンゼン ジャン，西山伸宏，宮田完二郎，ヤン イー

権利者：国立大学法人 東京大学

種類：特許

番号：特願 2010-102880

出願年月日：2010/4/28

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 伸宏 (NISHIYAMA NOBUHIRO)
 東京大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：10372385

(2) 研究分担者

位高 啓史 (ITAKA KEIJI)
 東京大学・大学院医学系研究科
 ・特任准教授
 研究者番号：60292926

(3) 連携研究者

なし